

BONN

1969

THESIS

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR BEEINFLUSSUNG DES ZENTRALEN
SYMPATHICUSTONUS IN HALOTHAN-NARKOSE
UND NEUROLEPTANALGESIE**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

MARTIN ADU AMPOFO

aus

MAMPONG - AKWAPIM/GHANA

BONN 1969

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR BEEINFLUSSUNG DES ZENTRALEN
SYMPATHICUSTONUS IN HALOTHAN-NARKOSE
UND NEUROLEPTANALGESIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
MARTIN ADU AMPOFO
aus
MAMPONG - AKWAPIM/GHANA

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent : Dozent Dr. E. Kreppel

Korreferent: Prof. Dr. R. Domenjoz

Tag der mündlichen Prüfung : 30. Januar 1969

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität Bonn

Direktor : Prof. Dr. R. Domenjoz

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
B o n n

In Dankbarkeit und Verehrung meinen lieben Eltern gewidmet

I N H A L T

	Seite:
I EINLEITUNG	7
II THEORETISCHER TEIL	8
III METHODIK	19
1) Technik	19
2) Besprechung der Methode	21
IV ERGEBNISSE	24
A Die Wirkung von Halothan	24
1. Auf die Spontanaktivität bei Katzen	24
2. Auf die Spontanaktivität bei Kaninchen	26
3. Reizversuche	28
4. Besprechung zu 1, 2 und 3	30
B Der Einfluß der Neuroleptanalgesie	32
1. Auf die Spontanaktivität	
2. Besprechung	
V ABSCHLIESSENDE DISKUSSION	35
VI ZUSAMMENFASSUNG	44
VII LITERATURVERZEICHNIS	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0147

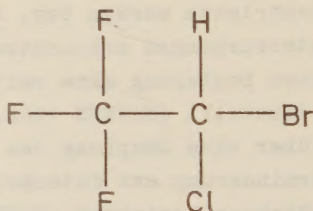
I EINLEITUNG

Seit Anwendung von Halothan in der modernen Anaesthesie durch JOHNSTONE (1958); BRYCE - SMITH und O'BRIEN (1956) sowie STEPHEN (1957) ist seine starke Wirkung auf den Kreislauf (Hypotonie, Bradykardie und Vasodilatation) bekannt. Die Lähmung des vegetativen Nervensystems (JOHNSTONE 1958), des Vasomotorensystems mit Vasodilatation und ganglienblockierender Wirkung (JOHNSTONE 1958, MILLAR und BISCOE 1965, BISCOE und MILLAR 1966) als Ursache der Blutdrucksenkung sind von vielen Autoren beschrieben worden bzw. indirekt gefolgert worden. Andere Untersuchungen erbrachten, daß eine Myokarddepression bei hoher Dosierung eine weitere Ursache der Blutdrucksenkung darstellt (HAVERS 1962, HAMACHER 1963). Zusätzlich wurde über eine Dämpfung des sympathoadrenalen Systems, sowie Verminderung der Katecholaminausscheidung unter Halothan - Narkose berichtet (GRAVENSTEIN 1964, KREPPEL und HACK 1967). PRICE, LINDE und MORSE (1963) und MILLAR und BISCOE (1965) beschrieben eine Dämpfung des zentralen Sympathicustonus durch Halothan, die aber bis heute nicht völlig abgeklärt wurde. Wir bemühten uns deshalb in der vorliegenden Arbeit den Zusammenhang zwischen Halothanwirkung und der zentralen Sympathicusaktivität näher zu untersuchen, wobei wir auch andere Pharmaka heranzogen.

II THEORETISCHER TEIL

Ausgehend von der Tatsache, daß durch die Einführung von Halogenen in Kohlenwasserstoffe, die narkotische Wirkung der Ausgangssubstanz verstärkt wird, hat SUCKLING (1957) in den Laboratorien der Imperial Chemical Industries das Trifluor - Chlor - Brom - Äthan oder Halothan (Fluothan) synthetisiert.

Halothan ist chemisch



2 - Brom - 2 Chlor - 1,1,1, Trifluoräthan, das in seinen Eigenschaften dem Chloroform nahesteht. Es ist eine klare, etwas süßlich, aber nicht unangenehm riechende Flüssigkeit, mit einem Molekulargewicht von 197,39 und einem Siedepunkt von 50,2 ° C.

Es wird durch Kalksoda nicht zersetzt, löst Kautschuk auf und macht ihn weich und unelastisch. Wird er aber in der Luft stehen gelassen, nimmt er seine ursprüngliche Form wieder an. Es greift Aluminium und Zinn an, während aber die Zersetzungsprodukte keine toxische Wirkung zu haben scheinen. Auf Grund seines Fluorgehaltes kann es mit Sauerstoff, Lachgas - Sauerstoff oder Luft in jeder Konzentration ohne Explosionsgefahr gemischt werden. Nach RAVENTOS (1956) sowie BURN et.al.(1957); HALL u. NORRIS (1958); KRANTZ et al. (1958); bewirkt Halothan pharmakologisch keine Reizung der Luftwege, vermindert die Salivation sowie die Bronchialsekretion. Sein narkotischer Effekt ist schnell reversibel. Die postoperativen Nachwirkungen sind

gering und äußere Schocksymptome während der Halothan - Narkose und in der postoperativen Phase selten. Die steuerbare Hypotonie und Verminderung der Blutung ist bei Gebrauch von Halothan bemerkenswert. Sein Öl- Wasserlöslichkeits - Koeffizient (330) im Vergleich zu Äther (3,2) und Chloroform (100) ist hoch, außerdem ist es zweimal wirksamer als Chloroform und viermal so stark wie Äther (RAVENTOS u. DUNCAN 1959). Es ist unwahrscheinlich, daß Halothan im Organismus abgebaut wird, vielmehr nimmt man an, daß es quantitativ ausgeatmet wird (DUNCAN u. RAVENTOS 1959). Diese pharmakologischen Eigenschaften stellen einen großen Vorteil gegenüber anderen inhalierbaren Narkotika dar, wodurch das Halothan eine große Bedeutung in der modernen Anaesthesie gewonnen hat (LOSKANT u. HÜGIN 1960, HÜGIN 1964, VOURC'H 1958).

Infolge seiner geringeren Löslichkeit im Blut bei großer Lipoidaffinität ergibt sich eine ziemlich schnelle Narkoseeinleitung, was aber gleichzeitig die Gefahr der Überdosierung in sich birgt. Konzentrationen von 2 bis 4 Vol. % bewirken in einigen Minuten eine vollständige Narkose, so daß die Konzentration von 1 Vol.% bereits genügt, um die Narkose während mehrerer Stunden aufrecht zu halten. (BRYCE - SMITH u. O'BRIEN 1956; JOHNSTONE 1958).

Intubation unter Halothan - Narkose allein ist möglich wegen der raschen Unterdrückung der Pharynx - und Larynxreflexe. Das Erwachen erfolgt relativ schnell. Um die Konzentration zur Vermeidung einer Überdosierung zu vermindern, ist es sinnvoll, das Halothan mit anderen Narkosemitteln, z.B. Lachgas zu kombinieren.

RAVENTOS zeigte in Tierexperimenten, daß das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz stark von der Tiefe einer Halothan-Narkose abhängig ist. Beim Menschen wird die Atmung unter Halothan im allgemeinen frequenter und oberflächlicher. Mit der Dauer der Halothan - Einwirkung kommt es zu einer progressiven Abnahme der alveolären Ventilation, was zu einer CO_2 - Retention führt. Patienten, die unter Halothan - Narko-

se stehen, zeigen mit zunehmender Narkosetiefe eine deutliche Abnahme der Empfindlichkeit auf CO_2 . Dementsprechend sinkt das Atemminutenvolumen und es entsteht eine respiratorische Acidose und Hypoxie (DEVINE et al. 1958), was HALL und NORRIS (1958) auch im Tierversuch nachweisen konnten.

Trotz seiner geringeren Wirkung an parenchymatösen Organen sind akute Leberschädigungen von englischen und amerikanischen Autoren beschrieben worden. Halothan wirkt synergistisch mit Ganglienblockern und verlängert und verstärkt die Wirkung von d - Tubocurarin, was zu schwerem Kreislaufkollaps führen kann (STEPHEN 1957, VOURE'H 1958, sowie BRYCE - SMITH und O'BRIEN 1956), im Gegensatz dazu wirkt es gegenüber Succinylcholin antagonistisch.

Die Einflußnahme eines Narkosemittels auf den Wasser - Salz - Haushalt, das Blutvolumen, die Atmung etc. scheint eine wichtigere Bedeutung zu haben als die direkte Wirkung auf das Myokard. PRICE zeigte (1960) am isolierten Herzen, daß bei jedem Inhalations - Narkosemittel in höherer Konzentration eine gleichartige depressorische Wirkung, nämlich ein negativ inotroper, dromotroper, chronotroper und bathmotroper Einfluß zu beobachten ist. Am intakten Tier oder am Menschen treten diese Effekte niemals in reiner Form auf. Bei der Äthernarkose beispielsweise besteht eine vermehrte Sympathicusaktivität, während der myokard-depressorische Effekt von der adrenergischen Stimulation überkompensiert wird. Im Gegensatz dazu findet man bei der Halothan - Narkose eine Dämpfung des sympathoadrenalen Systems, sodaß der Kreislauf viel ruhiger erscheint als bei der Äthernarkose. Viele Untersuchungen sind gemacht und beschrieben worden, um die verschiedenen Möglichkeiten des Angriffspunktes von Halothan, bezüglich der Blutdrucksenkung, zu erklären.

Die vagotonische Wirkung, die zur Bradykardie führt, kann durch Atropin - Prämedikation gebessert, aber nicht zum Verschwinden gebracht werden (LUND 1960, HOHMANN 1960,

JOHNSTONE 1964). Untersuchungen von anderen Autoren ergaben Anhaltspunkte für eine ganglienblockierende Wirkung von Halothan bei niedrigeren Konzentrationen und für eine Myokarddepression bei höheren Konzentrationen (HAVERS 1962).

Die Tatsache, daß Halothan das sympathoadrenale System dämpft und sogar eine Verminderung der Katecholaminausscheidung unter Halothan - Narkose beschrieben worden ist, wirft die Frage auf, ob die Dämpfung des sympathoadrenalen Systems peripher an den sympathischen Nervenendigungen (Hemmung der Freisetzung von Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin aus den Speichern) erfolgt, oder ob sie zentral bedingt ist. Vollständige Untersuchungen darüber liegen noch nicht vor. Seitdem von MILLAR und BISCOE 1965 die Dämpfung der Sympathicusaktivität durch Ableitung der präganglionären Fasern am oberen Cervicalganglion und Ganglion Stellatum des Kaninchen beschrieben worden ist, sind keine neueren Ergebnisse bekannt geworden. Wir untersuchten daher erneut mit elektrophysiologischer Methode die pharmakodynamische Wirkung des Halothans auf den sympathischen Tonus.

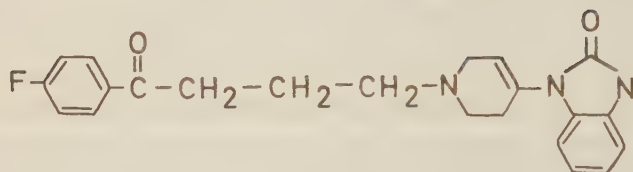
NEUROLEPTANALGESIE

JANSSEN entwickelte (1959) Analgetika und schnellwirkende Neuroleptika. DE CASTRO und MUNDELEER kombinierten (1959) ein Analgetikum mit einem Neuroleptikum.

Sie bezeichneten diese Art der Narkose nach ihren beiden Anteilen als Neuroleptanalgesie. Das Neuroleptikum gehört der Butyrophenongruppe an und das Analgetikum ist ein hochwirksamer morphinartiger Körper.

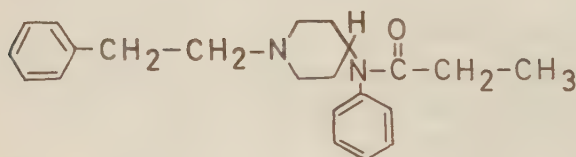
Heute verwendet man zur Neuroleptanalgesie das Neuroleptikum Dehydrobenzperidol, ein Butyrophenonderivat und das Analgetikum Fentanyl, eine morphinartige Substanz. Als Antidot des Fentanyls wird heute Lorfan gebraucht.

DEHYDROBENZPERIDOL ^R (R 4749)



Dehydrobenzperidol ist chemisch ein Butyrophenon vom Haloperidoltyp. Es ist ein außerordentlich aktives, kurz wirksames, selektives und relativ atoxisches Neurolepticum.

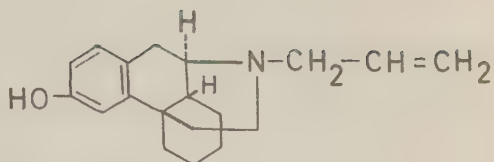
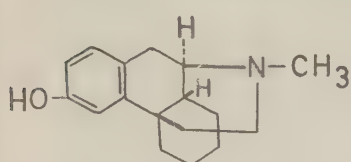
FENTANYL



1: N - 2 - phenäthyl - 4 - N - propionyl - anilino - piperidin ist eine hochwirksame morphinähnliche Substanz:

Sie ist etwa 100 mal stärker als Morphin und hat eine erheblich kürzere Wirkungsdauer. Dieser Stoff wirkt stark antitussiv, inhibiert weniger die intestinale Peristaltik und die Diurese, wie es von Morphin bekannt ist. Größere Dosen führen zu Atemdepression und extrapyramidalen Symptomen.

LEVALLORPHAN (LORFAN^R)



LEVORPHAN (DROMORAN^R)

LEVALLORPHAN (LORFAN^R)

Ein Austausch der CH₃ - Gruppe durch einen CH₂ -CH=CH₂-Rest am tertiären N des Lervorphans führt wie die Formelübersicht zeigt zu dem Morphinantagonisten Levallorphan (Lorfan^R). Lorfan richtet sich gegen alle charakteristischen Morphinwirkungen. Es hebt u.a. die gefürchtete Atemdepression, die hemmende Wirkung auf den Dehnungsreflex des Meerschweinchen-dünndarmes auf, beeinflusst die Diurese und steigert den Blutdruck (WANDREY u. LEUTNER).

Elektrophysiologische Untersuchungen:

Die Sympathicusaktionsströme wurden zum ersten Mal von ADRIAN, BRONK und PHILLIPS (1932) an Katzen vom Hals-sympathicus, Nervus hypogastricus und von den Nerven, die vom Ganglion coeliacum ausgehen, abgeleitet und beschrieben. Gleichzeitig wurde gezeigt, daß die Potentialdifferenzen im postganglionären Teil der Nerven größer ist als im präganglionären Teil. Seitdem ist die Sympathicusaktivität von vielen Autoren weiter untersucht worden. Die Bestimmung der Sympathicusaktivität erfolgte auf zwei elektrophysiologischen Wegen.

1. Ableitung mit Mikroelektroden in verschiedenen Arealen.
2. Registrierung der Aktionspotentiale unmittelbar vor dem Erfolgsorgan, z.B. am sympathischen Nervengeflecht des Herzens, der Niere oder der Leber (KREPPEL 1962).

Aus afferenten Reizversuchen an verschiedenen peripheren Nerven resultierte eine starke Reizantwort in den sympathischen postganglionären Fasern, die z.B. zum Herzen und den Nieren ziehen. Dieses Phänomen ist zu erklären durch Entladungen im Sympathicus, die aus B - Wellen und C - Wellen bestehen. Es ist noch ungeklärt, warum dabei einmal vorwiegend B - Wellen und einmal vorwiegend C - Wellen auftreten. CANNON, RAULE, SCHAEFER 1954, KREPPEL 1962 zeigten, daß die afferenten Erregungen zunächst höhere Zentren durchlaufen, bevor sie in den efferenten Sympathicusfasern nachweisbar werden.

Untersuchungen von ALEXANDER (1945); GERNANDT und ZOTTERMAN (1946); SELL, ERDELYI und SCHAEFER (1958) bewiesen, daß nach Durchtrennung des Rückenmarkes in verschiedenen Höhen eine erhebliche Abnahme der Spontanaktivität des Sympathicus unterhalb der Durchtrennungsstelle auftrat. Durch Ausschaltung der supramedullären Hirnteile konnte gezeigt werden, daß die Spontanaktivität von einem bulbären Zentrum ausgeht (WEIDINGER ü. FEDINA 1960). Legt man die Schnitte oberhalb der Vaguskerne, bleibt die Aktivität in sympathischen Ästen unverändert. Somit muß das Zentrum in der Medulla liegen. (WEIDINGER, FEDINA, KEHREL und SCHAEFER 1961 KREPPEL 1962).

Die Spontanaktivität geht ebenfalls von diesem Zentrum aus. Das Rückenmark hat normalerweise keinen nennenswerten Sympathicustonus (WEIDINGER 1961).

Erst nach Abtragung der Medulla entwickelt sich eine selbständige Erregungsfunktion, die aber nach Abklingen des Durchtrennungsschockes wesentlich geringer ist als der bulbäre Tonus (KREPPEL 1962; WEIDINGER 1961).

Der sympathische Tonus kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden:

Erregung der Pressorezeptoren führt zu einer Dämpfung des sympathischen Tonus.

Ausschaltung der Druckrezeptoren führt zur Zunahme der efferenten Sympathicusaktivität; mit nachfolgender Blutdruck-erhöhung.

(BRONK, FERGUSON und SOLANDT 1934, KREPPPEL 1962).

Das sympathische Zentrum reagiert im Wesentlichen auf Druckänderungen über die Pressorezeptoren (BRONK, FERGUSON, SOLANDT 1934; FISCHER, RAULE und SERAPHIN 1955). Erregung der Chemorezeptoren infolge einer pH-Änderung des Blutes, eines Abfalls der O_2 - Sättigung unter 96% oder infolge eines CO_2 - oder auch CN - Anstieges, führt zu einer Erhöhung des Sympathicustonus (EULER und LILJESTRAND, 1943).

Eine Reizung des Hypothalamus und der Rindengebiete führt nicht zur Änderung einer einzelnen Funktion, sondern durch Überlagerung verschiedener Funktionen zum Auftreten eines Funktionskomplexes (SCHNEIDER 1960).

Bei afferenter Einzelreizung eines sensiblen Nerven folgt nach einer mittleren Latenzzeit von etwa 100 msec. ein Antwortpotential in den efferenten postganglionären sympathischen Fasern (KREPPPEL 1962). Danach tritt eine mehr oder weniger ausgedehnte Hemmphase (Silent Period =SP) auf. In ihr verschwindet die Spontanaktivität des Sympathicus völlig (SELL, ERDELYI, SCHAEFER 1958).

Untersuchungen derselben Autoren zeigten, daß durch Reizung sehr unterschiedlicher Nerven wie Nn. ischiadicus, saphenus, vagus oder verschiedener Äste des Plexus brachialis die gleichen Antwortpotentiale auftraten. Nur die Latenzzeit zwischen Reiz und Antwortpotential verlängerten sich, je caudaler der abgeleitete Nerv entsprang. Synchronableitungen in sehr verschiedenen Sympathicusästen zeigten gleiche Erregungsmuster. WEIDINGER und FEDINA 1960 und andere Autoren glauben, daß dem Sympathicus eine mehr diffuse Erregungsausbreitung zuzuschreiben ist, so daß von einer organspezifischen sympathischen Innervation offenbar nicht die Rede sein kann (KREPPPEL 1962).

Form und Größe der Antwortpotentiale, sowie Dauer der Hemmphase sind abhängig von der Reizstärke (SELL, ERDELYI und SCHAEFER 1958). Bei untermaximalen Reizen führt eine Stei-

gerung der Intensität zu einer Verlängerung der Hemmphase. Reizen wir hingegen mit übermaximaler Stärke, so haben Intensitätsänderungen keinen erkennbaren Einfluß auf die SP. Weiterhin ist die Hemmphase abhängig von dem Zeitpunkt, in dem ein Einzelreiz gesetzt wird. Man setzt daher anstelle eines einzigen Reizes eine periodische Folge von Einzelreizen. Der Mittelwert von zehn Ruhephasen ergibt die mittlere Hemmphasendauer = SP - Dauer (KREPPEL 1962). KREPPEL und andere fanden, daß eine Unterbeatmung zu einer Vermehrung der sympathischen Efferenz führt; gleichzeitig kommt es zu einer Verkürzung der SP - Dauer. Umgekehrt bewirken Hyperventilation eine Verminderung des sympathischen Tonus bei gleichartiger Verlängerung der mittleren Hemmphasendauer. Da die Umschaltstelle der afferenten Erregung auf den efferenten Sympathicus in der Medulla liegt und die Spontanaktivität ebenfalls von diesem Zentrum ausgeht, ist die mittlere Hemmphasendauer als Maß für den bulbären Sympathicustonus anzusehen.

Die Wirkung eines Pharmakons auf den Sympathicus kann an verschiedenen Angriffsorten erfolgen:

1. Peripher an den sympathischen Nervenendigungen (Freisetzung oder Hemmung der Freisetzung von Adrenalin bzw. Nor - Adrenalin aus den Speichern).
2. Erregung oder Blockierung der sympathischen Ganglien.
3. Dämpfung oder Stimulierung der bulbären Zentren.

Die periphere Wirkung kann durch Katecholaminbestimmungen nachgewiesen werden.

Uns interessierte, ob die in dieser Arbeit verwendeten Pharmaka ganglionäre oder bulbäre Angriffspunkte haben. Greift ein Pharmakon am bulbären Sympathicuszentrum an, ändert sich die postganglionäre Sympathicusaktivität und die mittlere Hemmphasendauer, während die Antwortpotentiale vor und nach Verabreichung des Pharmakons unverändert bleiben. Dämpfung des bulbären Sympathicustonus durch ein Pharmakon führt zu einer Verlängerung

der mittleren Hemphasendauer und die postganglionäre Sympathicusaktivität wird vermindert oder erlischt völlig. Im Gegensatz dazu führt eine Stimulierung des bulbären Sympathicustonus zu einer Verkürzung der mittleren Hemphasendauer und Vermehrung der postganglionären Sympathicusaktivität. Bei erheblicher Dämpfung des bulbären Sympathicustonus verschwinden die Antwortpotentiale oder sie sind nur angedeutet vorhanden, d.h. diese erhebliche Dämpfung des bulbären Sympathicustonus beeinflußt die Antwortpotentiale. Durch Erhöhung des Sympathicustonus erreichen die Antwortpotentiale ihren Ausgangspunkt wieder und die mittlere Hemphasendauer verkürzt sich. Eine Erhöhung des bulbären Tonus läßt sich durch Asphyxie oder durch Ausschaltung der peripheren Druckrezeptoren erzielen (KREPPPEL 1962).

Blockiert ein Pharmakon die sympathischen Ganglien, erlöschen die Antwortpotentiale und die Spontanaktivität völlig. Bei Erhöhung des bulbären Sympathicustonus erreichen die Antwortpotentiale niemals ihre Ausgangslage wieder, auch eine Hemphase tritt dabei nicht auf.

Elektrophysiologische und pharmakologische Untersuchungen der Sympathicusaktivität wurden bisher an Katzen und Kaninchen vorgenommen. Für unsere Versuche wählten wir ebenfalls diese Tierarten.

Die Ergebnisse, die an Katzen gewonnen wurden, brauchen mit den an Kaninchen erzielten nicht übereinstimmen. Auch eine Gültigkeit für andere Tierarten ist nicht abzuleiten.

Obwohl die Ausgangssituation zu Versuchsbeginn durch Prämedikation verändert sein kann, gewinnt man trotzdem Anhaltspunkte für die Wirkung der verwendeten Pharmaka.

Änderungen der Spontanatmung und damit Änderung der CO_2 - Spannung und O_2 - Sättigung des Blutes können zu einer starken Beeinflussung des Sympathicus führen (GERNANDT, LILJESTRAND, ZOTTERMAN 1946, KREPPPEL 1962).

Wir zogen daher die künstliche Beatmung vor; sodaß die At-

mungsgröße konstant gehalten werden konnte unabhängig von der Wirkung der untersuchten Substanzen auf das Atemzentrum. Die Sympathicusfasern wurden peripher abgeleitet, wobei das Ergebnis die Summe aller sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren darstellte. Dies ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber den Mikroableitungen. Die Versuche wurden durchgeführt, nachdem der Operationsschock abgeklungen war. Die Schwankungen der mittleren Hemmphase betrugen nicht mehr als $\pm 10\%$. Bei längerer Versuchsdauer verlängert sich der Mittelwert der Hemphasendauer (KREPPEL 1962).

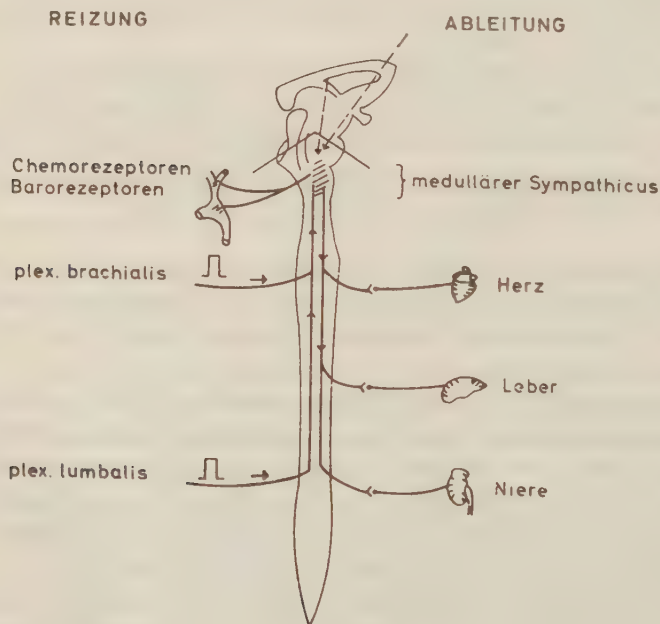


Abb. 1 Schema der Versuchsanordnung

III METHODIK

1. Technik

Versuchstiere: Katzen, männlich und weiblich.

Gewicht: 1,600 - 4,450 g

Kaninchen, weiblich

Gewicht: 2,000 - 2,200 g

Narkose: Die Katzen wurden mit 1 ml/kg Körpergewicht: Chloralose - Urethan (500 mg Chloralose in 10 ml 25% iger Urethan Lösung i.m. narkotisiert, und die Kaninchen mit 40 mg/kg Numal i.v., in einigen Fällen mit 30 - 40 mg/kg Körpergewicht Nembutal i.v.

Präparation: Wir fixierten das narkotisierte Tier in Rückenlage auf einem Operationsbrett und legten mittels eines medianen Halsschnittes die Trachea frei. Nach Ausführung einer Tracheotomie führten wir die Atmungskanüle ein und fixierten sie. Weiter wurde die linke Vena jugularis dargestellt und zur i.v. Application der Agentien mit einer Kanüle versehen. Die Präparation der arteriae carotideae erfolgte so weit wie möglich über das Glomus caroticum hinauf. Dabei wurden der Halssympathicus und die beiden Vagi vorsichtig freigelegt und außerdem folgende Nerven - teilweise unter der Operationslupe - präpariert:

1. linker plexus brachialis
2. efferente Sympathicusfasern in der linken Nierengegend, die entweder zur Niere oder ins mesenterium zogen (retroperitoneales Vorgehen).

Diese Art der Präparation hat den Vorteil, daß wir keine Körperhöhle eröffnen mußten. Dadurch

blieben die Blutdruckverhältnisse konstanter. Alle präparierten Stellen wurden zur Vermeidung einer Austrocknung durch Paraffinum liquidum feucht gehalten.

Blutdruck: Blutige Messung des Blutdruckes in der rechten Arteria communis über ein Stathamelement. Zur Vermeidung der Blutgerinnung bekam das Tier 10 mg/kg Körpergewicht Heparin i.v.

Atmung: Die Beatmung erfolgte durch eine STARLING - Pumpe, wobei die Beatmungsgrößen der spontanen Narkose - Atmung angeglichen waren. Die Druckänderungen im Beatmungssystem wurden mit Hilfe einer Gummimembran, die mit einem Spiegelsystem gekoppelt war, auf den Oszillographen übertragen.

Ableitung: Für die Ableitung der Aktionspotentiale benutzten wir eine Platinelektrode. Das Anlegen der ableitenden Elektrode an die präparierten Sympathicusfasern erfolgte unter Kontrolle einer Operationslupe.

Die abgeleiteten Aktionspotentiale wurden auf einen Vorverstärker gegeben, der seinerseits mit dem Vertikalverstärker des Oszillographen gekoppelt war.

Reizung: Die Reizelektrode (Platin) war mit dem Stimulator über einem Ausgangsüberträger verbunden. Die afferente Reizung erfolgte in der Regel über den linken Plexus brachialis.

Verwendete Geräte:

Vorverstärker GM 4574/01

NF - Oszillograph GM 5666/02

Elektronenschalter GM 4580/02

Voigtländer - Phillips - Registrierkamera

PP 1011

Spannungsstabilisator PE 4222/01

Alle Geräte sind von PHILLIPS EINDHOVEN hergestellt. Die Stimulus isolation Unit (Model SIU - 48 serial 233 x 7) und der Stimulator (Model S 4 G serial L 272 u 6) sind von GRASS instruments gebaut. Integrator: Eingebau des Instituts.

2. Besprechung der Methode:

Die künstliche Beatmung glichen wir bei jedem Tier der spontanen Narkoseatmung an, nachdem wir eine zeitlang die Atemfrequenz, die Atemexkursionen bei Spontanatmung beobachtet hatten. Die Pumpenfrequenz und Pumpenhub waren so eingestellt worden, daß gerade keine Gegenatmung mehr erfolgte und der am Bildschirm kontrollierte Sympathicustonus in den nächsten 30 - 45 Minuten konstant blieb. Die Reizintensitäten wurden so gewählt, daß deutliche Reizantworten auftraten (2,5, - 15 Volt in constant current Schaltung). Die Reizdauer betrug 2 - 5 msec; und die Frequenz schwankte zwischen 0,1 x 2,5 - 4,0/ Sec. Bei den verwendeten Reizintensitäten traten in den zugehörigen Muskeln Zuckungen auf, die als eine zusätzliche biologische Kontrolle der Reizstärke dienten. Zwischen Reizgerät und Tier war zur Vermeidung eines Reizeinbruches ein Ausgangsüberträger "Stimulus isolation unit" geschaltet. Traten Zuckungen, die nicht durch die Reizung bedingt waren, auf, wurde 2 - 5 mg/kg Körpergewicht Succinyl - Asta i.v. gespritzt, um die Zwischenzuckungen auszuschalten.

Die am Bildschirm des Oszillographen registrierten Parameter, Spontanaktivität, integrierter Sympathicustonus, Blutdruck und Atmung wurden von der am Oszilloskop fixierten Voigtländer - Phillips - Registrierkamera PP 1011 mit einer Filmgeschwindigkeit von 1,02 cm/Sec.

photographiert, und zwar alle Kurven gleichzeitig auf einen Film.

Zunächst wurde zur technischen Kontrolle der Apparatur eine Probeaufnahme gemacht, die sofort zur Entwicklung kam. Dann erst begann der eigentliche Versuch. Die verwendeten Pharmakalösungen wurden ausnahmslos i.v. appliziert. Halothan hingegen durch ein Fluotheke verdampft. Die Filmregistrierung der einzelnen Parameter erfolgte in Abständen von jeweils 5 - 10 Minuten. Die Intergration verlief nach folgendem Prinzip: Das Integrationsglied war parallel zur BROWN'schen Röhre geschaltet und erhielt seine Spannung aus dem Hauptverstärker des Oszillographen. War eine bestimmte einstellbare Spannung erreicht, so wurde das Glied entladen. Die einzelnen Entladungsstöße ergaben dann das Maß für die Sympathicusaktivität während einer bestimmten Zeiteinheit.

Die bei uns abgeleitete efferente sympathische Spontanaktivität ergab denselben Befund wie bei BRONK, FERGUSON, MARGARIA und SOLANDT (1936) beschrieben: Die efferente sympathische Spontanaktivität kann grundsätzlich in vier verschiedenen Gruppierungen auftreten (Vgl. Abb. 2).

1. Die Entladungen erfolgten kontinuierlich
2. Die efferente Aktivität ist pulssynchron.
3. Die Aktionsströme werden parallel mit der Atmung verändert.
4. Es treten rhythmische Impulsgruppen auf, die aber keine erkennbare Beziehung zu einem bekannten rhythmischen Vorgang im Organismus haben.

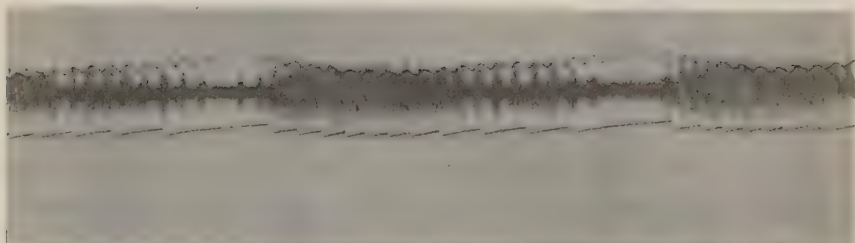


Abb. 2 Verschiedene Gruppierungen der efferenten
nierensympathischen Spontanaktivität bei der Katze.
Von oben nach unten: Blutdruck, Sympathicus-
potentiale, Integration.

Dieser Befund ließ sich sowohl im Splanchnicus
(GERNANDT, LILJESTRAND u. ZOTTERMAN (1946), in ver-
schiedenen sympathischen Gefäßnerven (ADRIAN, BRONK
u. PHILLIPS 1932), in Herz - (FISCHER, RAULE u.
SERAPHIN, 1955) und Nierennerven (ENGELHORN 1957)
erheben.

Aus dem Vorhandensein der Gruppierungen ergab sich, daß
die registrierte Hemphasendauer abhängig ist von dem
Zeitpunkt, in dem ein Einzelreiz gesetzt wird. Wir ver-
suchten diese Phasenabhängigkeit der silent Period zu
"umgehen", indem wir anstelle eines einzigen Reizes eine
periodische Folge von Einzelreizen setzten. Dabei hatten
wir die Vorstellung, daß jeder Reiz während einer ande-
ren Aktivitätsphase einsetzen würde.

IV ERGEBNISSE

A 1. Die Wirkung von Halothan auf die Spontanaktivität bei Katzen:

Bei den 8 Versuchen an Katzen wurde Halothan in Konzentrationen von 0,8 bis 1,5 Vol.% verwendet. Bei dieser Dosierung kam es zu einer relativ starken Blutdrucksenkung. Die Dämpfung der Spontanaktivität des efferenten Sympathicus war abhängig von der Halothan-konzentration und der Einwirkungsdauer. Je höher die Halothankonzentration gewählt wurde, desto schneller trat der Blutdruckabfall ein. Längere Halothaneinwirkung bei gleichbleibender Konzentration führte zu einer stärkeren Blutdrucksenkung. Gleichzeitig wurde eine zunehmende Dämpfung der Spontanaktivität des efferenten Sympathicus gemessen. Nach 7 - 20 Minuten war die Spontanaktivität deutlich vermindert oder fast erloschen.

Vermindert sich oder erlischt die Spontanaktivität, so verringert sich die Anzahl der Integrationsimpulse pro Zeiteinheit (vgl. Abb. 3).

Die Blutdrucksenkung und die Dämpfung der Spontanaktivität traten sowohl bei intakten als auch bei beiderseits ausgeschalteten Carotissinusrezeptoren und durchtrennten Nn. Vagi auf.

Nach Absetzen des Halothans kehrte die Sympathicusaktivität schneller zur Ausgangslage zurück als der Blutdruck.

Ein Beispiel für die Dämpfung der efferenten Sympathicusaktivität durch Halothan bei Katzen ist in Abb. 3 wiedergegeben.

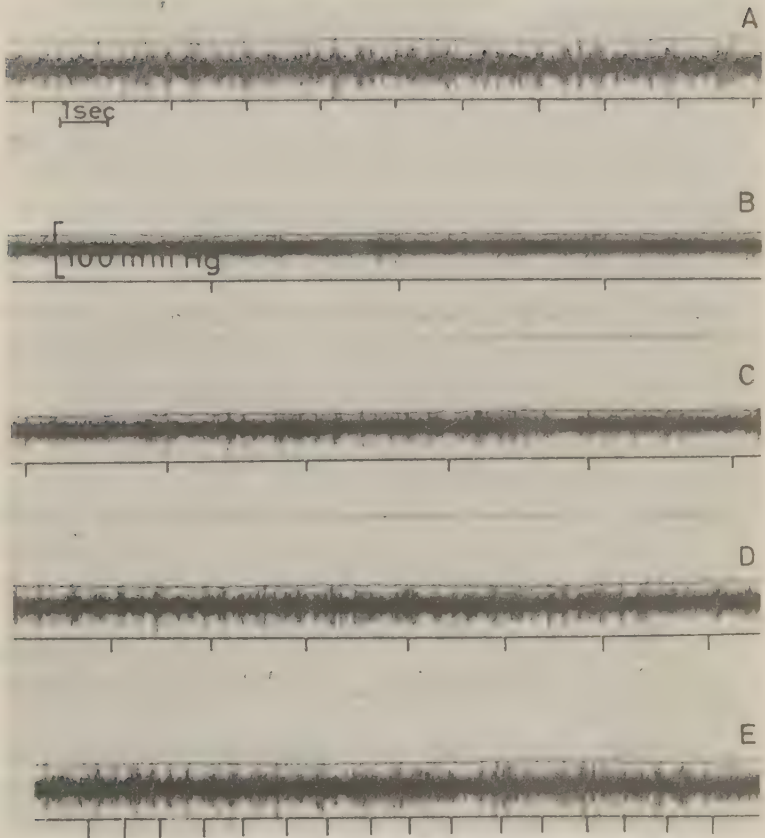


Abb. 3

Dämpfung der Sympathicusaktivität und Blutdrucksenkung durch Halothan.

Katze: 4,450 g. männl.; 1,1 ml./Kg Chloralose-Urethan-Basisnarkose i.m.. Periphere Fühlglieder (Carotissinusrezeptoren und Nn. vagi) beiderseits ausgeschaltet.

Von oben nach unten wurde registriert: Blutdruck; efferente Sympathicusaktivität; Integration der zentralen Sympathicusaktivität über Zeitordnatenschreiber; künstliche Beatmung (STARLING-Pumpe) 11 /Min.

A = Ausgangslage

B = 20 Min. unter 1 Vol.% Halothanzufuhr

C = 5 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr

D = 30 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr

E = 60 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr

2. Der Einfluß von Halothan auf die Spontanaktivität bei Kaninchen:

Bei 4 Versuchen mit Kaninchen wurden Halothankonzentrationen von 1,0 bis 1,5 Vol% verwendet.

Halothan hatte hierbei den gleichen Einfluß auf die efferente Sympathicusaktivität und den Blutdruck wie bei Katzen. Unter 1 bis 1,5 Vol.% Halothan trat sofort eine zunehmende Verminderung der Spontanaktivität bei gleichzeitiger starker Blutdrucksenkung auf.

8 bis 12 Minuten nach Narkosebeginn war die Spontanaktivität deutlich vermindert oder fast erloschen (vgl. Abb. 4).

Die Dämpfung der efferenten Sympathicusaktivität war ebenfalls abhängig von der Konzentration und der Einwirkungsdauer des Narkotikums.

Längere Halothanzufuhr bei gleichbleibender Konzentration führte zu einer relativ stärkeren Blutdrucksenkung, während höhere Konzentrationen einen schnelleren Blutdruckabfall zur Folge hatten. Die Dämpfung bzw. das Erlöschen der Spontanaktivität verlief parallel mit der Verminderung der Integrationsimpulse pro Zeiteinheit.

Die Dämpfung der Spontanaktivität und die Blutdrucksenkung waren sowohl bei intakten als auch bei beiderseits ausgeschalteten Chemo- und Pressorezeptoren (Carotissinus, Nn. Vagi) vorhanden. Nach Absetzen des Halothans kehrte die Sympathicusaktivität schneller zur Ausgangslage zurück als der Blutdruck.

In Abb. 4 ist ein Beispiel für die Halothan - bedingte Dämpfung der efferenten Sympathicusaktivität beim Kaninchen angeführt.

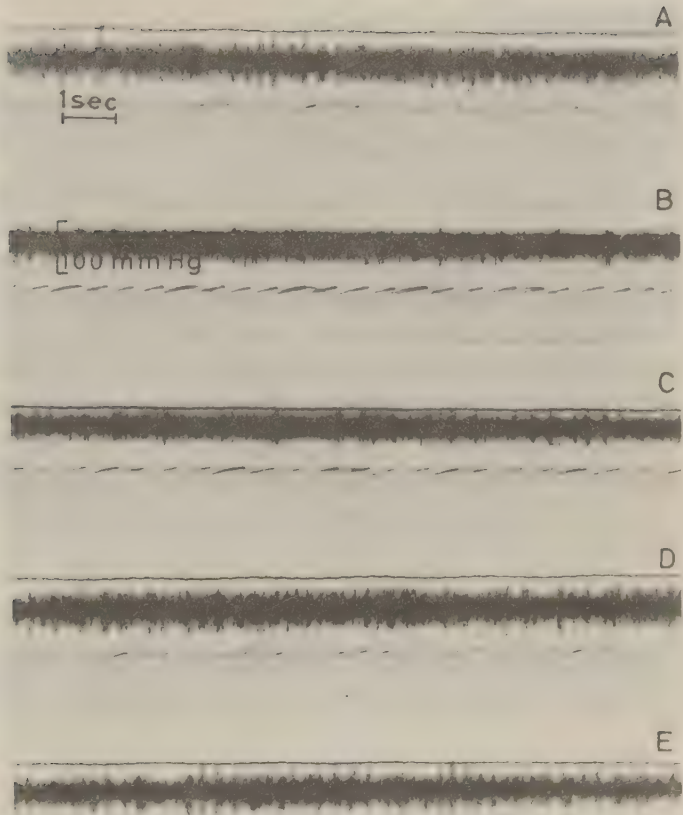


Abb. 4:

Dämpfung der Sympathicusaktivität und Blutdrucksenkung durch Halothan bei Kaninchen.

Kaninchen: 2,200 g, weibl.; 20 mg/Kg Numal Basisnarkose i.v..

Periphere Fühlglieder (Carotissinusrezeptoren und Nn. vagi) beiderseits ausgeschaltet.

Von oben nach unten wurden registriert: Blutdruck; efferente Sympathicusaktivität; Integration der zentralen Sympathicusaktivität über Zeitordnatenschreiber; künstliche Beatmung (STARLING-Pumpe) 24/min.

A = Ausgangslage

B = 10 Min. unter 1,5 Vol.% Halothanzufuhr

C = 5 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr

D = 14 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr

E = 34 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr

3. Reizversuche

Bei jedem Experiment wurde ein Reizversuch durchgeführt. Die elektrische Reizung erfolgte über den linken Plexus brachialis (vgl. S.20 u. 21).

Die Reizung der afferenten Fasern dieses Plexus zeigte, daß bei gleicher Reizstärke vor, während und nach Halothanzufuhr die Reizantworten unverändert blieben (vgl. Abb. 5). Die Hemphasendauer verlängerte sich während der Halothanzufuhr (vgl. Abb. 5 B).

Nach Absetzen des Narkotikums trat eine zunehmende Verkürzung der Hemphasendauer ein bis die Ausgangslage wieder erreicht war. (Vgl. Abb. 5 C - D).

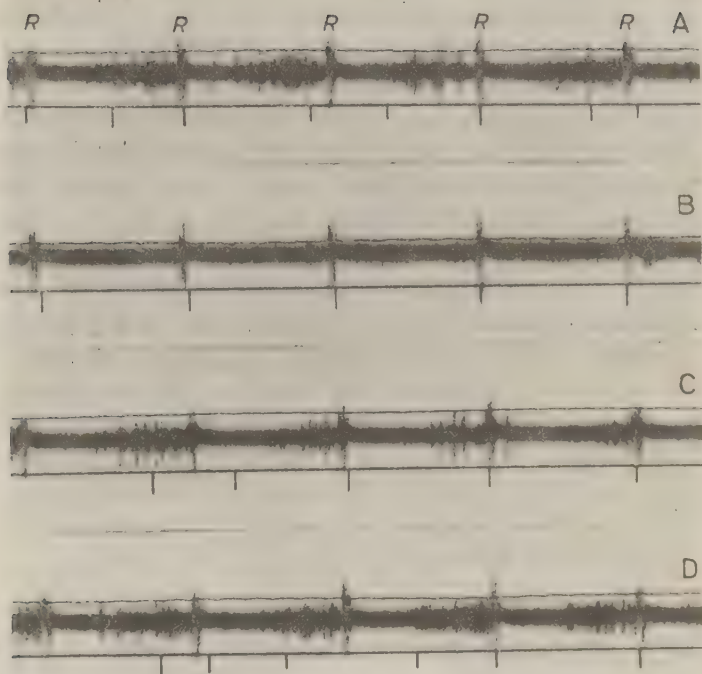


Abb. 5: Afferente Einzelreize (R) während einer Dämpfung der zentralen Sympathicusaktivität durch Halothan.
A = Ausgangslage
B = Unter 1 Vol. % Halothan: Die Spontanaktivität ist praktisch erloschen, die Reizantworten blieben hingegen unverändert (= Keine Ganglienblockade).
C - D = 5 bzw. 20 Min. nach abgestellter Halothanzufuhr.

4. Besprechung zu 1, 2 und 3.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß die postganglionären Sympathicusaktivitäten bei Katzen und Kaninchen sich nicht prinzipiell unterscheiden.

Halothan bewirkte bei beiden Tierarten eine deutliche Verminderung bzw. ein Erlöschen der postganglionären Sympathicusaktivität sowie eine relativ starke Blutdrucksenkung. Die mittlere Hemphasendauer, die als Maß des bulbären Sympathicus anzusehen ist (vgl. S. 16) verlängerte sich bei gleichzeitiger Verminderung der postganglionären Sympathicusaktivität. Halothan bewirkt eine Dämpfung des zentralen Sympathicustonus. Dadurch kommt es zu einem Überwiegen des Parasympathicus. Dieser erhöhte Vagotonus läßt sich durch Atropin beeinflussen (JOHNSTONE 1964, LUND 1960, HOHMANN 1960). Es stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Dämpfung des zentralen Sympathicustonus und der Blutdrucksenkung besteht?

Die Analyse unserer Versuche zeigte folgendes:

BD - Senkung und Sympathicusdämpfung gingen weitgehend parallel (vgl. Abb. 6). Nach dem Absetzen des Halothans jedoch erreichte der zentrale Sympathicustonus schneller seine Ausgangslage als der Blutdruck. Daraus läßt sich schließen, daß die Dämpfung des zentralen Sympathicus durch Halothan nicht die einzige Ursache der Blutdrucksenkung ist, sondern auch andere Faktoren eine Rolle spielen. Zu diskutieren wäre in diesem Zusammenhang eine depressorische Wirkung am Herzen, Vasodilatation der Gefäßperipherie, sowie eine Ganglienblockade. Die Anwendung afferenter Einzelreizserien ermöglicht die Differenzierung zwischen zentraler und peripherer pharmakodynamischer Dämpfung des Sympathicus. Da die Reizantworten im untersuchten Dosenbereich unverändert blieben, läßt sich eine Ganglienblockade als Ursache der Dämpfung ausschließen.

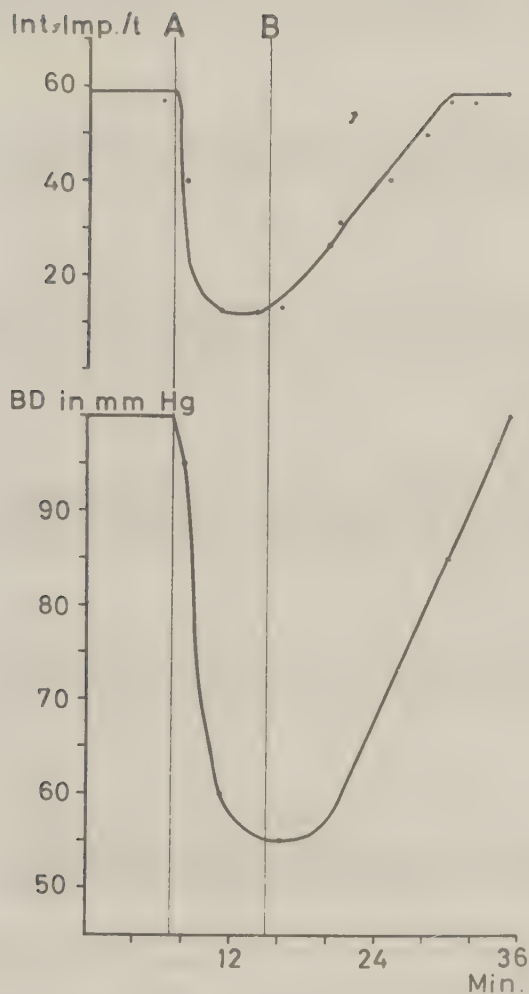


Abb. 6: Graphische Darstellung der zentralen Sympathicusdämpfung im Verhältnis zur Blutdrucksenkung.
A = Haloethan angesetzt
B = Haloethan abgesetzt

Es ist deutlich zu erkennen, daß die zentrale Sympathicusaktivität früher den Ausgangswert wieder erreicht als der Blutdruck.

3 Die Wirkungen von Dehydrobenzperidol und Fentanyl auf die efferente Sympathicusaktivität

a) Befunde

Diese Substanzen prüften wir in 9 Versuchen an Katzen und Kaninchen.

Nach 0.25 mg/kg Dehydrobenzperidol trat eine mäßige Blutdrucksenkung auf, dabei blieben die efferente Sympathicusaktivität, die Hemphasendauer und die Integration (Impulse pro Zeiteinheit) praktisch unverändert. Zusätzliche Injektionen von 5 - 50 μ g/kg Fentanyl führten zu einer weiteren Blutdrucksenkung. Die efferente Sympathicusaktivität war deutlich vermindert, die Hemphasendauer und die Integration waren verlängert. Nach Injektion von 100 μ g/kg Lorfan vermehrte sich die Spontanaktivität und der Blutdruck stieg über den Ausgangswert. Dabei verkürzten sich die mittlere Hemphasendauer und die Integration.

Bei einer Dosis von 0,5 mg/kg Dehydrobenzperidol trat eine stärkere Blutdrucksenkung auf. Gleichzeitig kam es zu einer Verminderung der Spontanaktivität und einer Verlängerung der Hemphasendauer. Zusätzliche Gabe von 5 - 50 μ g/kg Fentanyl führten zu einer weiteren Blutdrucksenkung. Die Spontanaktivität war dabei deutlich vermindert (vgl. Abb. 7). Die Hemphasendauer und die Integration waren verlängert.

Injektion von 100 μ g/kg Lorfan hob die Dämpfung auf, der Blutdruck stieg über den Ausgangswert.

Gleichzeitig verkürzen sich die mittlere Hemphasendauer und die Integration.

Die Reizantworten blieben vor, während und nach Gabe dieser Pharmaka unverändert.

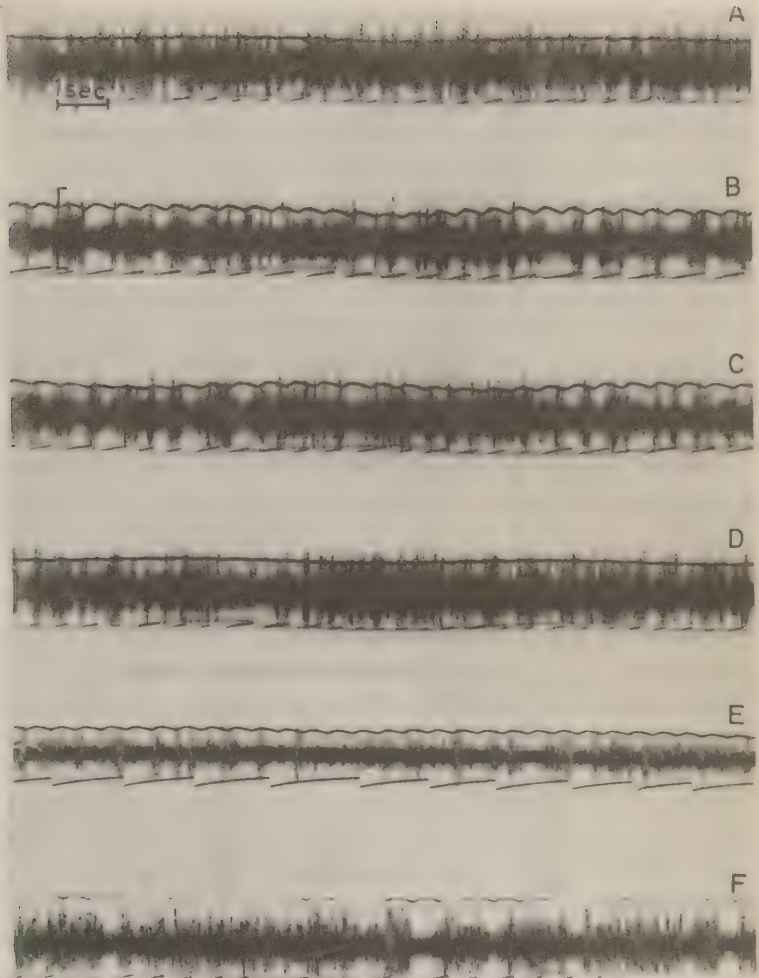


Abb. 7:

Die Wirkung von Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Lorfan auf die efferente Sympathicusaktivität.

Katze: 2,825 g, männl.; 1,1 ml./Kg Chloralose-Urethan-Basisnarkose. Carotissinusrezeptoren und Nn. vagi beiderseits intakt. Von oben nach unten wurden registriert: Blutdruck; efferente Sympathicusaktivität; Integration der zentralen Sympathicusaktivität über Zeitordnatenschreiber; künstliche Beatmung (STARLING-Pumpe) 12/Min.

A = Ausgangslage

B = 0,5 mg/Kg Dehydrobenzperidol i.v.

C = 7 Min. nach Dehydrobenzperidol

D = 15 Min. nach Dehydrobenzperidol

E = 10 μ g/Kg Fentanyl i.v.

F = 100 μ g/Kg Lorfan i.v.



Abb. 8: Graphische Darstellung der zentralen Sympathicusaktivität im Verhältnis zur Blutdrucksenkung.

A = 0,25 mg/Kg Dehydrobenzperidol i.v.

B = 5 µg/Kg Fentanyl i.v.

C = 10 µg/Kg Fentanyl i.v.

D = 100 µg/Kg Lorfane i.v.

V ABSCHLIESSENDE DISKUSSION

Bei Ableitungen der Aktionspotentiale in verschiedenen efferenten Sympathicusästen von Katzen und Kaninchen werden nach Untersuchungen zahlreicher Autoren, herzsynchrone, atemsynchrone und kontinuierliche Entladungsmuster registriert. ADRIAN, BRONK und PHILIPS (1932); ALEXANDER (1945); GERNANDT und ZOTTERMAN (1946); SELL, ERDELYI und SCHAEFER (1958), TANG, MAIRE und AMASSIAN (1957); MUTHAROGLU und WEIDINGER (1962), KREPPEL (1962); SELLER und Mitarbeiter (1968).

Eine mehr oder weniger deutliche Atmungsgruppierung findet man besonders unter leicht hypoxischen Bedingungen. Dieser Befund weist auf eine mögliche Koppelung zwischen Atemzentrum und Sympathicuszentrum hin.

TANG, MAIRE und AMASSIAN (1957) haben als erste gleichzeitig Atmung, Blutdruck sowie Phenicus- und Splanchnicusaktivität registriert. Sie fanden eine Beeinflussung der respiratorischen Gruppierungen durch die Atmung und durch den Blutdruck. Untersuchungen von PEIPER u. HAUCK (1961) mit ähnlicher Methodik ergaben keinen Anhalt dafür, daß die respiratorischen Tonusschwankungen durch Irradiation des Atmungszentrums auf das sympathische Zentrum hervorgerufen werden. Die atmungssynchronen Gruppierungen im Sympathicus waren vielmehr an die atmungssynchronen Blutdruckschwankungen gekoppelt. Jede Erhöhung des Blutdruckes verminderte die Sympathicusefferenzen, jede Druckabnahme förderte sie. Auch nach beidseitiger Vagusdurchtrennung und Carotisligatur war dieser Effekt, wenn auch in stark abgeschwächtem Maße, sichtbar. - Dagegen ergaben neuere Untersuchungen von WEIDINGER u. LESCHHORN (1964) sowie TAUBERGER (1968), daß die atmungssynchronen Sympathicuspotentiale nur teilweise reflektorisch über die Pressorezeptoren zum anderen zentralnervös gesteuert sind.

Die Dämpfung des zentralen Sympathicus durch verschiedene Pharmaka wurde von KREPPEL und Mitarbeitern 1962, 1966, 1967

elektrophysiologisch untersucht. Diese Autoren leiteten bei Katzen die postganglionären efferenten Sympathicusfasern in der Nierengegend ab, in einigen Fällen auch von den Herzästen des Ganglion stellare, und von abdominalen bzw. thorakalen Grenzstrangfasern. Gleichzeitig wurden der Plexus brachialis sowie in einigen Fällen der N. Saphenus und N. Ischiadicus gereizt. Die postganglionäre Sympathicusaktivität wurde mit einem Oszillographen registriert. Die gewonnenen Aktionspotentiale an verschiedenen Stellen zeigten beim gleichen Tier dasselbe Erregungsmuster. Damit wurden die Befunde von WEIDINGER und FEDINA 1960; WEIDINGER, FEDINA, KEHREL und SCHAEFER 1960; PEIPER und HAUCK 1961 bestätigt.

Die Differenzierung zwischen zentralen und ganglionären Angriffspunkten der Pharmaka am Sympathicus ist von KREPPEL (1962) ermöglicht worden.

KREPPEL prüfte die Wirkung verschiedener Butyrophenone, morphin-ähnlicher Verbindungen, Phenothiazin - Derivate und phenothiazinähnlicher Stoffe auf die efferente Sympathicusaktivität. Die genannten Substanzen wurden i.v. verabreicht. Mit einigen Ausnahmen führten alle diese Verbindungen zur Verminderung der Spontanaktivität. Dabei blieben die Reizantworten bei Substanzen, die keine ganglienblockierende Wirkung hatten, vor und nach Gabe des Pharmakons unverändert, gleichzeitig verlängerte sich die Hemphasendauer.

Bei Substanzen, die ganglienblockierende Wirkung zeigten, waren die Antwortpotentiale nicht mehr oder nur noch angedeutet vorhanden. Hemphasen wurden nicht beobachtet. Aus diesen Befunden konnte geschlossen werden, ob ein Pharmakon die bulbären Sympathicuszentren dämpft oder die sympathischen Ganglien blockiert.

In unseren Versuchen zeigten sich ähnliche Veränderungen der efferenten sympathischen Spontanaktivität.

An Katzen und Kaninchen leiteten wir postganglionäre Sympathicusfasern in der Nierengegend retroperitoneal ab, und reizten den Plexus brachialis. Bei unseren Untersuchungen beatmeten

wir künstlich mit gleichbleibendem Druck und hielten so die Beatmungsgrößen unabhängig von der Tätigkeit des Atmungszen-trums konstant. Die untersuchten Präparate, außer Lorfan^R, führten sowohl bei intakten wie bei ausgeschalteten peripheren Reflexzonen zu einer Blutdrucksenkung und damit auch zu einer verminderten zentralen Durchblutung. Unter physiologischen Be-dingungen bewirkt Blutdrucksenkung eine Vermehrung der sympathi-schen Efferenz. Sind die peripheren Fühlglieder ausgeschaltet, so ist dieses ebenfalls, wenn auch vermindert, nachweisbar.

Unter 0,8 bis 1,5 Vol.% Halothan trat sofort eine Blutdruck-senkung auf. Die Spontanaktivitäten waren deutlich vermindert oder sogar fast erloschen, während eine Verlängerung der mitt-leren Hemphasendauer und des Integrals auftrat. Gleichzeitig blieben die Reizantworten vor, während und nach Halothanzufuhr unverändert. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf eine Dämpfung des bulbären Sympathicustonus durch Halothan ohne ganglien-blockierenden Effekt.

Eine Dämpfung des Sympathicustonus war sowohl bei intakten als auch bei ausgeschalteten Chemo- und Pressorezeptoren zu beob-achten. Normalerweise wird das Vasomotorenzentrum reflektorisch von den Presso- und Chemorezeptoren beeinflusst. Sinkt der ar-terielle Druck, so nehmen die Impulse zum Vasomotorenzentrum ab, wobei der Tonus im Vasomotorenzentrum ansteigt. Ob die Presso- und die Chemorezeptoren vorher durch Halothan gehemmt wurden, sodaß sie keine reflektorische Wirkung auf das Vaso-motorenzentrum mehr ausüben konnten oder ob das Vasomotoren-zentrum unempfindlicher geworden war, können wir auf Grund unserer Versuchsergebnisse nicht ablesen.

KREPPEL prüfte 1962 Fentanyl (eine neuartige morphinähnliche Verbindung) an Katzen. Bei Dosen über 2 μ /kg Fentanyl zeigten die Ableitungen der postganglionären Sympathicusfasern eine Dämpfung der Spontanaktivität bei gleichzeitiger Verlängerung der mittleren Hemphasendauer. Der Blutdruck war dabei gesenkt. Bei höherer Dosierung traten Muskelzuckungen auf, die sich durch Curare (5 mg/kg Prestonal^R i.v.) unterdrücken ließen.

Die beschriebene Dämpfung der Spontanaktivität, die Verlängerung der mittleren Hemphasendauer und die Blutdrucksenkung stimmen mit unseren Ergebnissen überein, die Muskelzuckungen und die Entladungen im efferenten Sympathicus waren in unserem Dosenbereich (5 g/kg bis 50 g/kg) nicht zu beobachten.

Bei Untersuchungen von KREPPPEL (1962) an Katzen trat ab 1 mg/kg Dehydrobenzperidol i.v. eine Blutdrucksenkung auf. Bei unseren Versuchen war schon ab 0,25 mg/kg eine Blutdrucksenkung zu beobachten. Bei demselben Autor war ab 3 mg/kg Dehydrobenzperidol i.v. die Spontanaktivität deutlich vermindert, während sich gleichzeitig die mittlere Hemphasendauer verlängerte. Die Antwortpotentiale blieben vor und nach Verabreichung unverändert. Wir haben in unseren Versuchen ab 0,5 mg/kg Dehydrobenzperidol i.v. eine ähnliche Veränderung der Spontanaktivität und der mittleren Hemphasendauer sowohl bei Katzen als auch bei Kaninchen beobachtet. Wir stellten fest, daß die Dosen von Dehydrobenzperidol wesentlich niedriger liegen können, um ähnliche Veränderungen auszulösen, als von KREPPPEL 1962 beschrieben.

Levallorphan (Lorfan^R) richtet sich gegen alle charakteristischen Morphinwirkungen. Es hebt die gefürchtete Atemdepression, die hemmende Wirkung auf den Dehnungsreflex des Meerschweinchendünndarms auf. Es beeinflußt die Diurese und steigert den Blutdruck (WANDREY u. LEUTNER 1963). Unsere Untersuchungen zeigten, daß die Fentanyl-bedingte Blutdrucksenkung und Dämpfung des bulbären Sympathicustonus an Katzen und Kaninchen durch Levallorphan (Lorfan^R) aufzuheben ist. Nach 100 g/kg Lorfan i.v. stieg bei Katzen und Kaninchen, die schon mit Fentanyl vorbehandelt waren, der Blutdruck um das Doppelte an und der bulbäre Sympathicustonus wurde erhöht. Lorfan erwies sich somit als direkter Antagonist des Fentanyls.

Die Ursache der halothanbedingten Blutdrucksenkung ist noch nicht völlig geklärt. Viele Faktoren sind diskutiert worden.

Bei der Dämpfung des Sympathicustonus oder des Vasomotorenzentrums kommt es zur Herabsetzung des Gefäßtonus, woraus eine Blutdrucksenkung resultiert. Bei unseren Versuchen blieb der Blutdruck nach Absetzen des Halothan zunächst noch erniedrigt, obwohl die Spontanaktivität früher zu ihrer Ausgangslage zurückkehrte. Dabei erholte sich das Sympathicuszentrum schneller als die Kreislaufperipherie.

Dazu sind noch andere Faktoren als Ursache der Blutdrucksenkung heranzuziehen. Halothan dämpft die sympathischen Ganglien besonders im Splanchnicusbereich, wohin das Blut abfließt und somit eine allgemeine Blutdrucksenkung bewirkt (RAVENTOS 1956). Auch die Erregungsübertragung an den sympathischen Ganglien wird durch Halothan gedämpft, was durch Tierexperimente von BISCOE u. MILLAR (1966) am oberen Cervicalganglion der Kaninchen und am Ganglion stellare der Katze belegt werden konnte. Von den genannten Autoren wurde allerdings eine relativ hohe Halothandosierung (2,4 bis 3 Vol.%) angewandt. Bei unseren Versuchen konnte eine ganglienblockierende Wirkung nicht beobachtet werden.

Tierexperimente von HAMACHER (1963) an Ratten zeigten, daß Halothan eine gleichsinnige Wirkung am Herz und Kreislauf hat, die als weitere Ursache der Blutdrucksenkung durch Halothan angeführt werden muß. Höhere Konzentrationen von Halothan führen zu einer Myokarddepression (HAVERS 1962), die aber bei den von uns angewandten Dosen nicht in Betracht kommt.

Die durch Dehydrobenzperidol bewirkte Blutdrucksenkung ist durch eine Wirkung am Herzen und der Kreislaufperipherie bedingt. Die Substanz verursacht eine Vasodilatation in der Peripherie, eine starke Zunahme der peripheren Durchblutung, eine mäßige Zunahme des Herz-Zeit-Volumens und eine Abnahme der arteriellen Druckamplitude. Der zentral - venöse Druck und die mittlere Kreislaufzeit nehmen dabei ab (JANSSEN et al. 1963).

Aus den Gesamtergebnis unserer Versuche an zwei Tierarten ergibt sich, daß der peripher abgeleitete Sympathicustonus durch Pharmaka von sehr unterschiedlicher chemischer Konstitution im Prinzip gleichartig beeinflusst wurde. Die gleichartige Beeinflussung des Sympathicustonus ist vielleicht durch die Untersuchungen von VOGT 1954 zu erklären. Es ist schon länger bekannt, daß Noradrenalin und kleine Mengen von Adrenalin als Überträgersubstanzen in den peripheren sympathischen Nerven vorhanden sind. Im Gehirn sind Noradrenalin und Adrenalin auch nachgewiesen worden. Dabei sind im Gehirn höhere Mengen von methylierten Aminen und niedrigere Mengen in den prävertebralen sympathischen Ganglien festgestellt worden als in den paravertebralen sympathischen Ganglien. Ob das Adrenalin dieselbe Funktion wie Noradrenalin im Gehirn hat, konnte nicht nachgewiesen werden. WEIL - MALHERBE und BONE stellten 1957 fest, daß Dopamin neben Noradrenalin und Adrenalin im Gehirn vorhanden ist. Ob Dopamin, eine Vorstufe des Noradrenalins, selbst eine Überträgerfunktion wie das Noradrenalin hat, konnte bis heute noch nicht restlos geklärt werden. VOGT untersuchte die Noradrenalinmenge im Hypothalamus und in der Medulla nach Gabe von Pharmaka, die am Zentralnervensystem wirken. Diese Pharmaka wurden von ihr in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Aktive Substanzen
2. Inaktive Substanzen

Die aktiven Substanzen waren solche, die den Noradrenalin-gehalt im Hypothalamus und in der Medulla beeinflussten. Die inaktiven Substanzen hatten keinen Einfluß auf den Noradrenalingehalt in den sogenannten Zentren. VOGT konnte beweisen (1959), daß die Verminderung des Noradrenalins durch die aktiven Substanzen in der Medulla und im Hypothalamus von einer Stimulierung der sympathischen Zentren begleitet war, so daß also eine Veränderung des Noradrenalins im Gehirn eine Beeinflussung bestimmter Funktionen des zentralen Sympathicus bedeutet. Diese Funktionen wurden aber nicht näher analysiert. Die Entleerung des Noradrenalins im Hypothalamus verlief parallel mit der

Entleerung in der Medulla.

Vermindert sich der Noradrenalingehalt im Hypothalamus durch ein Pharmakon oder durch irgendein Stimulans, so vermindert sich gleichzeitig der Noradrenalingehalt in der Medulla und vice versa.

Daher sind die Funktionen und Eigenschaften des Noradrenalins in diesen beiden Gehirnabschnitten nicht zu trennen. Daraus, daß die aktiven Substanzen keine nennenswerten Eigenschaften besitzen, die von denen der inaktiven Substanzen abweichen, ist zu schließen, daß Substanzen, die die zentralen sympathischen Zentren beeinflussen, gleichzeitig zu einer Veränderung des Noradrenalingehaltes führen.

Pharmaka, die zu der Reserpingruppe gehören, hemmen die Speicherfähigkeit der sympathischen Granula für Katecholamine und setzen in der Peripherie den Noradrenalingehalt der Gewebe herab. Zusätzlich hat Reserpin eine Wirkung auf das Zentralnervensystem. Die zentralen Wirkungen, zu denen vielleicht die Hemmung der sympathischen Zentren gehört, kommen über denselben Wirkungsmechanismus zustande, wie in der Peripherie; denn auch im zentralen Sympathicussystem ist der Gehalt an Noradrenalin und Serotonin sowie auch der übrigen Amine nach Reserpin vermindert.

Experimente am Meerschweinchen (SPECTOR, SJOERSMA und UDENFRIEND 1965) zeigten, daß nach i.v. Infusion 0,3 ml/h α -Methyl-tyrosin für 24 h der Dopamin- und Noradrenalingehalt in Hirnstamm, Nucleus caudatus, Herz und Milz vermindert war, während der Serotoningehalt im Hirnstamm unverändert blieb.

Weitere Untersuchungen dieser Autoren machten wahrscheinlich, daß α -Methyl-tyrosin eine kompetitive Hemmung an der Tyrosin-hydroxylase bewirkt. Durch die Hemmung der Katecholaminsynthese in diesen Organen resultiert eine Verminderung des Noradrenalin- und Dopamingehaltes. Die Speicherfunktion der Zellgranula bleibt unbeeinflusst.

Es beschäftigte uns daher die Frage: Entsteht die halothan-bedingte Dämpfung des zentralen Sympathicustonus

1. durch Hemmung der Speicherfähigkeit der Zellgranula im Hirnstamm wie nach Reserpin oder
2. durch kompetitive Hemmung der Katecholaminbiosynthese im Hirnstamm wie durch α -Methyl-tyrosin?

Untersuchungen von ORDY et al. (1966) zeigten eine Verminderung des Noradrenalingehaltes im Hypothalamus von Affen, die mit Halothan behandelt worden waren. Dopamin wurde dabei nicht bestimmt. Es muß weiterhin abgeklärt werden, ob Halothan einen Einfluß auf die Katecholaminbiosynthese im Hirnstamm hat. Unsere Untersuchungen bieten bisher keinen Anhaltspunkt dafür.

Betrachten wir die von uns untersuchten Substanzen im Einzelnen, so finden wir, daß die Neuroleptica, zu denen die Butyrophenonenderivate z.B. Dehydrobenzperidol gehören, im Tierversuch eine deutliche Konzentrationsabnahme verschiedener Monoamine z.B. Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin nach sich ziehen (WANDREY und LEUTNER 1965).

Noradrenalin und Serotonin im Hypothalamus und der Medulla verminderten sich ebenfalls nach Gabe von Morphin und morphinähnlichen Verbindungen (VOGT 1954).

Bei unseren Versuchen verwendeten wir aus dieser Gruppe das Fentanyl. Affen, die mit Halothan behandelt wurden, zeigten eine Verminderung des Noradrenalingehaltes im Hypothalamus (ORDY et al. 1966). Für die von uns untersuchten Substanzen mit sehr unterschiedlicher chemischer Konstitution ist noch zu klären, ob die gleichartige Beeinflussung des bulbären Sympathicustonus durch die Verminderung des Noradrenalingehaltes im Hypothalamus und in der Medulla bedingt ist.

Die Aufhebung der Morphinwirkung durch das antagonistische Nalorphin führten zu keiner Verminderung des Noradrenalingehaltes in den genannten Hirnabschnitten (VOGT 1959). Der von uns eingesetzte Morphinantagonist Levallorphan (Lorfan^R) bewirkte eine Erhöhung des bulbären Sympathicustonus und eine

Blutdrucksteigerung bei mit Fentanyl behandelten Kaninchen
und Katzen.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Die dämpfende Wirkung einer Halothannarkose und der Einfluß einer Neuroleptanalgesie auf das sympathicoadrenale System wurde früher vornehmlich aus Kreislaufreaktionen, Stoffwechseluntersuchungen und Änderungen der Katecholaminausscheidungen gefolgert. Zudem war bis zum Beginn der vorliegenden Untersuchung die Frage offen, ob die Änderung des sympathischen Tonus peripher oder zentral bedingt sei. Ein direkter Nachweis einer zentralen Sympathicusbeeinflussung fehlte bisher. Es war daher die Aufgabe dieser Arbeit im Tierexperiment mit elektrophysiologischer Methode den Einfluß dieser beiden Narkosearten auf das Vegetativum weiter zu analysieren.

Die Experimente führten zu folgenden Ergebnissen:

A. Halothannarkose:

1. Bei einer Halothankonzentration von 0,8 bis 1,5 Vol.% trat regelmäßig eine starke Blutdrucksenkung auf. Diese ging weitgehend parallel mit der zentralen Sympathicusdämpfung.
2. Das Ausmaß der Dämpfung war abhängig von der Konzentration und der Einwirkungsdauer des Narkotikums.
3. Gleichzeitige Reizversuche erbrachten, daß die in der Peripherie beobachtete starke Verminderung der spontanen Sympathicusimpulse nicht durch einen ganglienblockierenden Mechanismus hervorgerufen war.
4. Es ließ sich zeigen, daß der zentrale Sympathicustonus nach Absetzen des Halothans schneller zur Ausgangslage zurückkehrte als der Blutdruck.
5. Die Ergebnisse waren gleichartig bei intakten wie bei ausgeschalteten peripheren Fühlgliedern (Carotissinus, Nn. Vagi).

Daraus wurde der Schluß gezogen, daß für die Kreislaufreaktionen in dem untersuchten Dosenbereich in erster Linie die zentrale Sympathicusdämpfung verantwortlich ist. Darüber

hinaus müssen aber als zusätzliche Faktoren in Betracht gezogen werden: einmal eine direkte Einwirkung auf die Gefäß- und Herzmuskulatur, zum anderen eine Beeinflussung des postganglionären sympathischen Systems.

B. Neuroleptanalgesie (Dehydrobenzperidol - Fentanyl):

1. Nach Dehydrobenzperidol in der Dosis 0,25 bis 0,5 mg/kg trat nur eine geringe Blutdrucksenkung auf. Die periphere und zentrale sympathische Spontanaktivität blieb dabei praktisch unverändert oder war geringfügig vermindert.
2. Anschließende Gaben von Fentanyl (5 bis 50 μ g/kg) riefen eine starke Blutdrucksenkung hervor. Gleichzeitig war die periphere und zentrale Sympathicusaktivität deutlich vermindert oder ganz erloschen.
3. Reizversuche zeigten, daß die periphere Dämpfung des Sympathicus nicht ganglionär bedingt war.
4. Lofan hob parallel die Sympathicusdämpfung wie auch die Blutdrucksenkung auf.
5. Die Ergebnisse waren gleichartig bei intakten und ausgeschalteten Chemo- und Pressorezeptoren.

Die Befunde bei beiden Narkosearten waren in gleicher Weise an Katzen und Kaninchen erhoben worden.

VII LITERATURHINWEISE

- ADRIAN, E. D., D. W. BRONK and G. PHILLIPS: Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J. Physiol.* 74 : 115 - 133 (1932)
- ALEXANDER, R. S. : The effects of blood flow and anoxia on spinal cardiovascular centers.
Am. J. Physiol. 143 : 698 - 706 (1945)
- BAUST, W., H. NIEMCZYK, H. SCHAEFER und J. VIETH : Über ein pressosensibles Areal im hinteren Hypothalamus der Katze. *Pfügers Arch.* 274 : 374 - 384 (1962)
- BENNIKE, K. AA., J. O. HAGELSTEN und E. P. HANSEN :
Leberstörungen nach Halothannarkose - post oder propter ? *Anaesthesist* 13 : 289 - 293 (1964)
- BISCOE, T. J., and R. A. MILLAR : The effects of cyclopropane, halothane and ether on sympathetic ganglionic transmission. *Brit. J. Anaesth.* 38 : 3 - 12 (1966)
- BRODIE, B. B. and P. A. SHORE : A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 66 : 631 - 642 (1957)
- BRODIE, B. B., J. S. OLIN R. G. KUNTZMAN and P. A. SHORE :
Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine.
Sci. 125 : 1293 - 1294 (1957)
- BRONK, D. W., and G. STELLA : Afferent impulses in the carotid sinus nerve. *J. Cell. a. Comp. Physiol.* 1 : 113 - 130 (1932)
- BRONK, D. W., L. K. FERGUSON and D. Y. SOLANDT : The discharges of sympathetic impulses from the stellate ganglion and its relation to cardiac reflexes.
Amer. J. Physiol. 109 : 15 - 16 (1934)

- BRONK, D. W., L. K. FERGUSON and D. Y. SOLANDT : Inhibition of cardiac accelerator impulses by the carotid sinus. Proc. Soc. exp. Biol. a Med. 31 : 579 - 580 (1934)
- BRONK, D. W., and R. J. PUMPHREY : Response of a sympathetic ganglion to high frequency stimulation. Proc. Soc. exp. Biol. a Med. 32 : 1661 - 1663 (1935)
- BRONK, D. W., S. TOWER and D. Y. SOLANDT : Sympathetic transmission in the stellate ganglion. Proc. Soc. exp. Biol. a Med. 32 : 1659 - 1661 (1935)
- BRONK, D. W., L. K. FERGUSON, R. MARGARIA and D. Y. SOLANDT : The activity of the cardiac sympathetic centers. Amer. J. Physiol. 117 : 237 - 249 (1936)
- BRUNO, and A. ALLEGGRANZA : The effect of haloperidol on the . urinary excretion of dopamine, homovanillic and vanilmandelic acids in schizophrenics. Psychopharmacologia 8 : 60 - 66 (1965)
- BRYCE - SMITH, R., and H. D. O'BRIEN : Fluothane : A non - explosive volatile anaesthetic agent. Brit. Med. J. II : 969 - 972 (1956)
- BURN, J. M., H. G. EPSTEIN, G. A. FEIGAN and W. D. M. PATON : Some pharmacological actions of fluothane. Brit. Med. J. II : 479 - 483 (1957)
- BURNS, T. H. S., W. W. MUSHIN ?, G. S. W. ORGANE and J. D. ROBERTSON : Chemical investigation of fluothane. Brit. Med. J. II : 483 - 488 (1957)
- CANNON, P., W. RAULE und H. SCHAEFER: Zur Physiologie eines sympathischen Ganglions und zur Frage der Vasodilatoren und des sympathischen Tonus. Pflügers Arch. 260 : 116 - 136 (1954)
- CASTRO, J. DE, P. MUNDELEER : Neuroleptanalgesie
X Congr. Franc. d'Anaesthesiologie Lyon, Juli 1959

- CASTRO, J. De, P. MUNDELEER : Die Neuroleptanalgesie.
Auswahl der Präparate, Bedeutung der Analgesie und der
Neurolepsie.
Anaesthesie 11 : 10 - 17 (1962)
- DAM und M. WILLI : Künstliche Hypotonie und Hypothermie mit
Halothan. Anaesthesist 9 : 107 - 108 (1960)
- DEVINE, J. C., W. K. HAMILTON and C. B. PITTINGER : Respiratory
studies in man during fluothane anaesthesia.
Anaesthesiology 19 : 11 - 18 (1958)
- DUNCAN, W. A. M. and J. RAVENTOS : The pharmacokinetics of
halothane (fluothane) anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 31 : 302 - 315 (1959)
- DUNCAN, W. A. M. : The estimation of halothane in tissues.
Brit. J. Anaesth. 31 : 316 - 320 (1959)
- ENGELHORN, R. : Aktionspotentiale der Nierennerven
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. : 231 : 219 (1957)
- ENGELKING, und F. WILLIG : Der Tonus sympathischer Herznerven
zusammen mit Blutdruck und Atmung.
Pflügers Arch. 267 : 306 - 312 (1958)
- EULER, U. S. v., and G. LILJESTRAND : The role of the
chemoreceptors of the occlusion test in the cat.
Acta Physiol. Scand. 6 : 319 - 323 (1943)
- EULER, U. S. v., G. LILJESTRAND and Y. ZOTTERMAN : Über den
Reizmechanismus der Chemorezeptoren im Glomus
caroticum.
Acta Physiol. Scand. 1 : 383 - 385 (1941)
- FISCHER, T., W. RAULE und R. SERAPHIN : Über die Spontanstätig-
keit sympathischer Herznerven, in Abhängigkeit von
Narkose, Blutdruckänderungen, Atmung und Adrenalin.
Pflügers Arch. 262 : 74 - 91 (1955)
- GAMMON, G. D. and D. W. BRONK : Afferent impulses in the
splanchnic nerves and their relation to the arterial
pulse. Amer. J. Physiol. 105 : 35 (1933)

- GERNANDT, B. and Y. ZOTTERMAN : The splanchnic efferent outflow of impulses in the light of ergotamine action.
Acta Physiol. Scand. 11 : 301 - 317 (1946)
- GERNANDT, B., G. LILJESTRAND and Y. ZOTTERMAN : Efferent impulses in the splanchnic nerve.
Acta Physiol. Scand. 11 : 230 - 247 (1946)
- GLONINSKI, J. and J. AXELROD : Effect of drugs on the uptake, release, and metabolism of H^3 - norepinephrine in the rat brain. J. Pharm. Exper. Therap. 149 : 43 - 49 (1965)
- GRABOW, L., und H. L. ALLEMAND : Vergleichende Untersuchungen zwischen Halothannarkosen und Neuroleptanalgesien.
Anaesthesist 13 : 220 - 225 (1964)
- GRAVENSTEIN, J. S. : Katecholamine in der Anaesthesie.
Anaesthesist 13 : 180 - 184 (1964)
- GÜRTNER, Th., A. DOENICKE und W. SPIESS : Neuroleptanalgesie: Erfahrungen über Typ I, II und deren Kombinationen.
Anaesth. 13 : 183 - 189 (1964)
- GUSTERSON, F. R. : Halothan im geschlossenen System.
Anaesth. 8 : 289 - 292 (1959)
- HALL, K. D., and F. H. NORRIS Jr. : Respiratory and cardiovascular effects of fluothane. Anaesthesiology 19 : 339 - 352 (1958)
- HAMACHER, J. : Messung der Steilheit des isometrischen Druckanstieges im linken Ventrikel zur Differenzierung nach vasculärem Wirkungsanteil.
J. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 244 : 429 - 441 (1963)
- HAMELBERG, W., J. H. SPROUSE, J. E. MAHAFFEY and J. A. RICHARDSON : Catecholamine levels during light and deep anaesthesia.
Anaesthesiology 21 : 297 - 302 (1960)
- HAVERS, L. : Blutdrucksenkung durch Periduralanaesthesie und Halothan. Anaesthesist 11 : 81 - 85 (1962)

- HAVERS, L. und KREPPEL, E. : Über die Wirkung der Neuroleptanalgesie auf die sympathische Aktivität.
Acta Anaesth. Scand. Suppl. XXIII : 12 - 17 (1966)
- HEIMPEL, H., : EKG-Untersuchungen zur Wirkung von Halothan auf das Herz. Anaesthesisto 8 : 171 - 173 (1959)
- HOHMANN, G. : Vorläufige Kritik der Halothan-Anaesthesie.
Anaesthesist 9 : 108 - 109 (1960)
- HOLZBAUER, M. and M. VOGT : Depression of reserpin or noradrenaline concentration in the hypothalamus of cats.
J. Neurochem. 1 : 8 - 11 (1956)
- HÜGIN, W. und EGER W. : Ballistographische Untersuchungen bei Narkosen, besonders zur Frage der Hypotonie unter Halothan:
Anaesthesist 10 : 38 - 44 (1961)
- HÜGIN, W. : Halothan - Eine Übersicht und Bewertung.
Anaesthesist 13 : 306 - 313 (1964)
- JANSSEN, P. A. J., C. J. E. NIEMMEGEERS et al. : The pharmacology of Dehydrobenzperidol a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol. :
Arzneimittel-Forsch. 13 : 205 - 211 (1963)
- JANSSEN, P. A. J., C. J. NIEMMEGEERS, and J. G. H. DONY : The inhibitory effect of of Fentanyl and other morphine-like anagesics on the warm water induced tail withdrawal in rats. Arzneimittel-Forsch. 13 :
502 - 507 (1963)
- JOHNSTONE, M. : The role of halothan in the prevention of surgical shock. Brit. J. Anaesth. 30 : 435 - 446 (1958)
- JOHNSTONE, M. : Die kardiovakulären Wirkung der Anaesthesie mit besonderer Berücksichtigung der B- Rezeptoren des Myokards. Anaesthesist 13 : 315 - 217 (1964)
- KAPFERER, J.M. : Prinzipielle und praktische Überlegungen zur
" Neuroleptanalgesie " Anaesthesist 11 : 25 - 28 (1962)

- KEHREL, H., N. MUTHAROGLU und H. WEIDINGER : Über phasischen Einfluß der Asphyxie auf den Tonus des sympathischen Kreislaufzentrums. Z. Kreisl. - Forsch. 51 : 334 - 351 (1962)
- KIRCHNER, E. : Halothan-Narkose : Blutvolumenänderungen und Narkosetiefe. Anaesthesist 13 : 304 - 306 (1964)
- KRANTZ, J. C. Jr. et al. : Anaesthetic properties of 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroethane. Anaesthesiology 19 : 38 - 44 (1958)
- KREPPPEL, E. : Bestimmung des zentralen Sympathicustonus mit Hilfe afferenter Einzelreizserien. Med. exper. 7 : 217 - 222 (1962a)
- KREPPPEL, E. : Zur Differenzierung zwischen zentraler und ganglionärer pharmakodynamischer Dämpfung des Sympathicus. Med. exper. 7 : 223 - 231 (1962b)
- KREPPPEL, E. : Die "Hemmphasendauer" nach Reizung afferenter Nerven als Ausdruck des medullären Sympathicustonus. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 245 : 58 (1963)
- KREPPPEL, E. : Tierexperimentelle Untersuchungen zum zentralen Wirkungscharakter von Chlorpromazin, Imipramin und einigen Auxin-Derivaten. Arzneimittel-Forsch. 14 : 559 - 561 (1964)
- KREPPPEL, E. : Zur Beeinflussung vegetativer Efferenzen durch Phenothiazine und ähnliche Stoffe. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 253 : 58 (1965)
- KREPPPEL, E. : Über den Einfluß morphinähnlicher Verbindungen auf postganglionäre sympathische Aktionspotentiale. Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 255 : 31 (1966)
- KREPPPEL, E. : Experimenteller Beitrag zum Wirkungsspektrum einiger Butyrophenon-Derivate. Arznei.-Forsch. 16 : 257 - 258 (1966)

- KREFFEL, E. HACK : Über die Katecholaminfreisetzung bei großen abdominellen Eingriffen in Halothan - Narkose im Vergleich zur Periduralanaesthesie. Nicht veröffentlicht.
- LEWANDER, T. and J. JONSSON : Isolation and determination of free endogenous and radioactive tyrosine in studies on catecholamine synthesis in the rat brain.
Life Scie. 7 : 387 - 394 (1968)
- LORENTZ, K. und U. HENNEBERG : Das Verhalten der leberspezifischen Lactatdehydrogenase nach Halothan-Narkose.
Anaesthesist 13 : 234 - 235 (1964)
- LOSKANT, G. and W. HÜGIN : Der heutige Stand der Halothan-Narkose.
Anaesthesist 9 : 273 - 277 (1960)
- MAYNERT, E. W. and R. LEVI : Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs.
J. Pharmac. exp. Thr. 143 : 90 - 95 (1964)
- MILLAR, R. A. and T. J. BISCOE : Preganglionic sympathetic activity and the effects of anaesthetics.
Brit. J. Anaesth. 37 : 804 - 832 (1965)
- MORGENSTERN, C. J. HAUMANN, L. COSSEL, B. WOHLGEMUTH and D. KUNZE: Untersuchungen über die Wirkungsweise von Chloroform und Halothan bei modernen Narkoseverfahren.
Arznei.-Forsch. 15 : 349 - 359 (1965)
- MORSE, H. T., H. W. LINDER, R. D. MISHALOVE and H. L. PRICE : Relation of blood volume and hemodynamic changes during halothane anaesthesia in man.
Anaesthesiology 24 : 790 - 795 (1963)
- ORDY, J. M., T. JAMORRAJSKI and D. SCHROEDER : Concurrent changes in hypothalamic and cardiac catecholamine levels after anaesthetics, tranquilizers and stress in a subhuman primate.
J. Pharm. Exper. Therap. 152 : 445 - 457 (1966)

- PICHLMAYR, I. und R. PICHLMAYR : Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan über Literatur und eigene Untersuchungen.
Anaesthesist 13 : 293 - 302 (1964)
- PRICE, H. L., H. W. LINDE, et al.: Sympathoadrenal responses to general anaesthesia in man and their relation to homodynamics.
Anaesthesiology 20 : 563 - 574 (1959)
- PRICE, H. L. : General Anaesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Rev. 40 : 187 - 218 (1960)
- PRICE, H. L., H. W. LINDE and H. E. MORSE : Central nervous actions of halothane affecting the systemic circulation.
Anaesthesiology 24 : 770 - 778 (1963)
- PEIPER, U., und G. HAUCK : Die efferenten Splanchnicusentladungen und ihre zeitliche Beziehung zu Blutdruckänderungen und Phrenicuspotentialen. Pflügers Arch. 273 : 335 - 344 (1961)
- RAVENTOS, J. : The action of Fluothane - A new volatile anaesthetic.
Brit. J. Pharmacol. 11 : 394 - 409 (1956)
- SELL, R., A. ERDELYI, und H. SCHAEFER : Untersuchungen über den Einfluß peripherer Nervenreizung auf die sympathische Aktivität. Pflügers Archiv. 267 : 566 - 581 (1958)
- SPECTOR, S., A. SJOERDSMA and S. UDENFRIEND : Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by d-Methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.
J. Pharm. exper. Therap. 147 : 86 - 95 (1965)
- STEPHEN, C. R. : Klinische Erfahrung mit Halothan.
8. Jahrestreffen der amerikanischen Anaesthesiologen Gesellschaft vom 14. - 18. Oktober 1957 in Los Angeles
- SUCKLING, C. W. : Der chemische Weg zur Entwicklung nicht explosibler flüchtiger Narkosemittel.
Jubiläumstreffen der Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland vom 4. - 7. Dezember 1957

- TANG, P. C., F. W. MAIRE, and V. E. AMASSIAN : Respiratory influence on the vasomotor center.
Amer. J. Physiol. 191 : 218 - 224 (1957)
- TAUBERGER, G. : Über atmungssynchrone Aktionspotentiale in efferenten Vagus- und Sympathicusästen und ihre Deutung.
Arch. Pharm. exper. Path. 260 : 210 (1968)
- VOGT, M. : The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs.
J. Physiol. 123 : 551 - 481 (1954)
- VOGT, M. : Catecholamine in brain. Pharm. Rev. 11 : 483 - 489 (1959)
- VOURC'H, G. : Halothan-Narkose. Anaesthesist 7 : 365 - 372 (1958)
- WANDREY, D. und V. LEUTNER : Neuro - Psychopharmaka in Klinik und Praxis. (1965)
- WEIDINGER, H., L. FEDINA, H. KEHREL und H. SCHAEFER : Über die Lokalisation des " bulbären sympathischen Zentrums " und seine Beeinflussung durch Atmung und Blutdruck.
Z. Kreil. Forsch. 50 : 229 - 241 (1961)
- WEIDINGER, H. und L. FEDINA : Versuche zur Tonisierung medullärer sympathischer Zentren. Pflügers Arch. 272 : 55 - 72 (1960)
- WEIDINGER, H. und V. LESCHORN : Versuche zu der Carotissinuswirkung gegen den Einfluß des Atemzentrums auf die Tätigkeit des Sympathicus. Pflügers Arch. 278 : 99 - 104 (1964)
- WEIDINGER, H. und L. FEDINA : Tonisierung medullärer sympathischer Zentren. Pflügers Arch. 270 : 14 (1959)
- WEIL-MALHERBE, H. and E. R. B. SMITH : Plasma catecholamine levels and urinary excretion of catecholamines and metabolites in two human subjects during a cycle of morphin addiction and withdrawal. Bioch. Pharm. 14 : 1621 - 1633 (1965)

WEIL-MALHERBE, H. and A. D. BONE : Intracellular distribution of cate catecholamines in the brain Nature Lond. 180 : 1050 - 1051 (1957)

LEBENS LAUF

Mein Name ist Martin Adu Ampofo. Ich wurde am 4. April 1940 in Mampong-Akwapim in Ghana geboren. Mein Vater E. J. Adu Nomah ist am 6. Juni 1968 gestorben. Meine Grundschul-Ausbildung erhielt ich in der Volksschule in Mampong-Akwapim Presbyterian Primary School von 1945 - 1949 und in der Mittelschule in Aburi Presbyterian Middle Boys Boarding School von 1951 - 1953.

1954 trat ich in die Opoku Ware Oberschule in Kumasi in Ghana ein, um meine Oberschul-Ausbildung zu absolvieren. Ich beendete sie erfolgreich im Dezember 1958 indem ich das 2nd Division West African School Zeugnis erhielt, welches in Zusammenarbeit mit der englischen Cambridge-Universität erteilt wird. Ich bekam ein Regierungsstipendium um einen weiteren zweijährigen Sixth Form Science Kurs an der gleichen Institution von 1959 bis 1960 zu besuchen. Ich erhielt nach diesem Studienabschnitt ein Cambridge Higher School Zeugnis von der Cambridge Universität in England. Im Februar 1961 trat ich in den Staatsdienst von Ghana als Beamter des Landwirtschaftsministeriums ein. Ich erhielt ein Stipendium der Regierung von Ghana zum Studium der Medizin in Deutschland und traf hier im Oktober 1961 ein. Im November 1961 besuchte ich das Goethe-Institut in Kochel am See, um die deutsche Sprache zu erlernen. Ich verließ es erfolgreich im April 1962. Am 24. April 1962 habe ich mich als Student der Medizin an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz immatrikuliert. Das Vorphysikum legte ich am 9. April 1963 an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz ab und bestand das Physikum an der gleichen Universität im April 1965. Mein klinisches Studium setzte ich ab Wintersemester 1965/66 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn fort. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 10. Juli 1968 in Bonn.

